

Suma Psicológica, Vol. 16 N° 1
Junio de 2009, 85-95
ISSN 0121-4381

NEUROBIOLOGÍA DEL SISTEMA CIRCADIANO: SU ENCUENTRO CON EL METABOLISMO

NEUROBIOLOGY OF THE CIRCADIAN SYSTEM: MEETING METABOLISM

Jorge Mendoza*

*Institute de Neurosciences cellulaires et Integratives,
Université de Strasbourg*

RESUMEN

Los principios básicos de la fisiología postulaban la necesidad de un medio interno constante para mantener el equilibrio fisiológico y no enfrentar consecuencias graves en la salud. Ahora sabemos que la fisiología es rítmica y que el quebrantamiento de dicha ritmicidad puede generar graves consecuencias que incluso pueden llegar a ser fatales. Los relojes circadianos, encabezados por el núcleo supraquiasmático en el sistema nervioso central, son los responsables de generar dicha ritmicidad biológica. Estos relojes son afectados por señales externas como la luz (por los cambios entre el día y la noche) y los ritmos de alimentación. En esta revisión se abordan los principios básicos del sistema circadiano y los conocimientos actuales en la neurobiología de los relojes biológicos, haciendo pauta en la relación entre el sistema circadiano, la ingesta de alimento, la nutrición y los procesos metabólicos que la acompañan. Además, las consecuencias que ocurren cuando estos sistemas no se encuentran coordinados entre sí, como el desarrollo de patologías de tipo circadiano y metabólicas.

Palabras clave: ritmos circadianos, núcleo supraquiasmático, alimentación, metabolismo

* Correspondencia: Jorge Mendoza, UPR3212-CNRS, 5 rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg cedex. France, Tel.: 03.88.45.66.94 - Fax: 03.88.45.66.54. jmendoza@neurochem.u-strasbg.fr

ABSTRACT

The basic principles of physiology postulated the necessity of the constancy of the internal environment to maintain a physiological equilibrium and do not front serious consequences in health. Now we know that physiology is rhythmic and that a break of this rhythmicity can generate serious consequences in health which even could be lethal. Circadian clocks, headed by the suprachiasmatic nucleus in the central nervous system, are the responsible for the generation of circadian rhythms. These clocks are affected by external signals as light (day-night cycles) and feeding. This review examines the basic principles of the circadian system and the current knowledge in the neurobiology of biological clocks, making emphasis in the relationship between the circadian system, feeding behaviour, nutrition and metabolism, and the consequences that occur when these systems are not coordinated each other, as the development of metabolic and circadian pathologies.

Key words: circadian rhythms, suprachiasmatic nucleus, feeding, metabolism

INTRODUCCIÓN

El comportamiento de los organismos es rítmico. De la misma manera, diferentes procesos fisiológicos y bioquímicos muestran una actividad rítmica durante las 24 h del día. Los ritmos circadianos (*circa* = cerca *dies* = día) son el reflejo y respuesta a cambios ambientales (luz, temperatura), con ciclos diarios generados por la rotación de la tierra sobre su propio eje, como un mecanismo de adaptación en los seres vivos (Hastings, 1997).

Sin embargo, cuando los organismos, incluyendo el ser humano, son aislados del contacto directo de señales periódicas ambientales, estos ritmos son capaces de continuar oscilando con una periodicidad cercana a 24 h, indicando la existencia de un mecanismo endógeno compuesto de uno o varios relojes responsables de la ritmicidad biológica (Hastings, Reddy & Maywood, 2003). Las células o los grupos celulares que muestran cambios rítmicos en su actividad de una manera autosostenida (con periodos cercanos a las 24 h), y que son capaces de transmitir dicha información al resto del organismo, son conocidos como relojes circadianos.

En el cerebro, en la región ventral del hipotálamo anterior, se encuentran un par de núcleos llamados los núcleos supraquiasmáticos (NSQ), situados por encima del quiasma óptico y

que son el reloj circadiano principal en los mamíferos (Moore, Speh & Leak, 2002; Schwartz, 2002; Silver & Schwartz, 2005; Figura 1). Cada núcleo contiene alrededor de 10000 células, las cuales van a encargarse de generar y coordinar procesos fisiológicos rítmicos como el ciclo sueño-vigilia, la secreción de hormonas y la división celular (Hastings *et al.*, 2003).

Una alteración de la actividad del NSQ por una enfermedad (tumor cerebral), o por una lesión experimental en animales, lleva a una total arritmicidad de estos procesos fisiológicos (Moore & Eichler, 1972; Stephan & Zucker, 1972). Además, en animales previamente lesionados, el trasplante de tejido fetal hipotalámico que contiene el NSQ restaura la ritmicidad de la actividad locomotriz (Aguilar-Roblero, Drucker-Colin & Moore, 1992; Ralph, Foster, Davis & Menaker, 1990).

Casi todas las neuronas del NSQ están conectadas entre ellas, a través de señales químicas en las cuales los neurotransmisores GABA (ácido gamma-aminobutírico) y el péptido vasoactivo intestinal son los principales responsables para formar un reloj funcional que transmita toda esta información rítmica al resto del cuerpo (Aton, Colwell, Harmar, Waschek & Herzog, 2005; Shirakawa, Honma & Honma, 2001). Sin embargo, la capacidad básica de oscilación está presente en cada célula, es decir, puede sostenerse en neuronas aisladas del NSQ. Pero ¿cómo lo hacen?

BASES MOLECULARES DEL TIC-TAC DE LOS RELOJES CIRCADIANOS

La capacidad de las células del NSQ para oscilar depende de un sistema autosostenido en el que la expresión de ciertos genes trabaja conjuntamente para formar una actividad rítmica circadiana.

Las actuales investigaciones del funcionamiento molecular del NSQ arrojan la idea de un sistema exquisito, pero también mucho más complejo, en asas de retroalimentación (positivas y negativas) en la expresión de diversos genes “reloj” (genes cuyos productos son importantes en la generación y el mantenimiento de función circadiana del reloj; Dardente & Cermakian, 2007).

Al principio del día circadiano, en cada célula del NSQ, las proteínas producto de los genes reloj *Clock* y *Bmal1* se unen formando complejos heterodiméricos para comenzar la transcripción de otro grupo de genes reloj como los genes *Periodo* (*Per1-3*) y *Criptocromo* (*Cry1-2*). Posteriormente son los complejos formados por las proteínas de estos genes (PER y CRY) quienes se acumulan en el núcleo de la célula para inhibir su propia transcripción a través de una acción en los complejos formados por CLOCK y BMAL1. La reactivación de *Clock* y *Bmal1*, para reiniciar un nuevo ciclo, ocurre horas más tarde después de que PER y CRY han sido degradados en el núcleo (Reppert & Weaver, 2002; Figura 1).

Estas asas de retroalimentación vienen acompañadas de otras asas complementarias. Una de las mejores caracterizadas es una mediada por los receptores nucleares huérfanos RORA y *Rev-Erba*, quienes son los encargados de activar e inhibir respectivamente la actividad de *Bmal1* haciendo que éste oscile de manera circadiana (Preitner *et al.*, 2002; Figura 1).

Un último grupo de genes importantes en este sistema son los genes denominados genes de salida controlados por el reloj, como DBP y AVP (AVP, Vasopresina; Jin *et al.*, 1999; López-Molina, Conquet, Dubois-Dauphin & Schibler, 1997). Serán ellos los encargados de transmitir toda la in-

formación circadiana generada al interior de la neurona hacia el resto del cerebro.

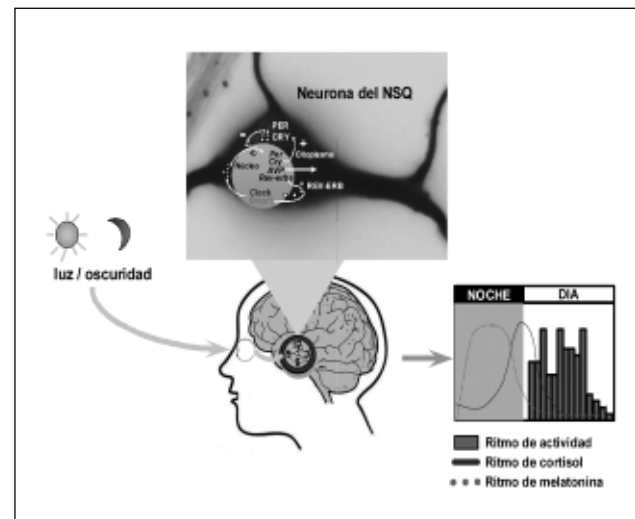


Figura 1. Los núcleos supraquiasmáticos (NSQ): el reloj circadiano principal en los mamíferos que coordina procesos fisiológicos rítmicos gracias a un sistema autosostenido (en cada neurona) en el que la expresión de ciertos genes “reloj” (*Clock* y *Bmal1*, *Per1-3*, *Cry1-2*, *Rev-Erba*, *AVP*) trabajan conjuntamente de manera rítmica.

La mayoría de estos genes se expresan de una manera rítmica a lo largo del día en el NSQ con acrofases (tiempo máximo de expresión) diferentes pero dependientes entre ellas mismas.

PONIENDO A TIEMPO AL RELOJ

La luz

El comportamiento de un organismo es el resultado de la relación de éste con el medio ambiente que lo rodea. La coordinación entre el tiempo externo (oscilaciones geofísicas ambientales) con el tiempo interno (oscilaciones de los relojes circadianos) es una característica fundamental para todos los sistemas biológicos. Al fenómeno por medio del cual el tiempo endógeno del reloj circadiano se ajusta al de una señal periódica ex-

terna se le conoce como sincronización (Roenneberg, Daan & Merrow, 2003). La sincronización es necesaria ya que los relojes circadianos necesitan ajustarse a la hora externa a la cual un organismo está expuesto.

En los mamíferos, el NSQ se encuentra anatómicamente bien posicionado para recibir inervaciones neuronales directamente de la retina a través de un tracto nervioso especializado (el tracto retino-hipotalámico) por lo cual el ciclo luz-oscuridad, resultado de la alternancia entre el día y la noche, viene a ser el sincronizador más importante para el NSQ (Meijer, Michel & Vansteensel, 2007; Meijer & Schwartz, 2003).

Las células de la retina que sintetizan el fotopigmento melanopsina, son las encargadas de transmitir la información luminosa al NSQ (Foster & Hankins, 2007). Estas células liberan neurotransmisores como el glutamato o el PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating peptide) que actúan en sus respectivos receptores localizados en la parte ventral del NSQ, llevando una serie de cambios intracelulares (aumento en las concentraciones de calcio), que activan al núcleo (expresión de genes reloj como *Per*) para ajustar y cambiar su actividad (Albrecht, Sun, Eichele & Lee, 1997; Hannibal, Moller, Ottersen & Fahrenkrug, 2000).

Sin embargo, esta sensibilidad del NSQ a responder a la estimulación luminosa depende del momento del día en el cual es estimulado. Mientras que la luz tiene un fuerte efecto en la actividad del NSQ (en ambos niveles conductual y molecular) cuando ésta se aplica durante la noche, durante el día su efecto es casi nulo (Kornhauser, Nelson, Mayo & Takahashi, 1990; Nelson & Takahashi, 1991). De manera interesante, esta fase de sensibilidad del NSQ a la luz es similar entre especies nocturnas y especies diurnas, lo que indica que el reloj tiene un mecanismo de sincronización común en los mamíferos independientemente de si éstos son activos de día o de noche (Challet, 2007).

La información sincronizadora de la alternancia del día y la noche es transmitida del NSQ al

resto del cuerpo a través de una multitud de vías tanto neuronales como endocrinas, lo que permite que la coordinación temporal con el medio ambiente suceda en todo el organismo (Kalsbeek *et al.*, 2006).

Durante los últimos años, diferentes estudios han identificado relojes circadianos en diversas regiones del cerebro y en tejidos fuera del sistema nervioso central como el hígado, el pulmón, el riñón y el corazón (Abe *et al.*, 2002; Abraham, Prior, Granados-Fuentes, Piwnica-Worms & Herzog, 2005; Feillet, Mendoza, Albrecht, Pevet & Challet, 2008; Granados-Fuentes, Prolo, Abraham & Herzog, 2004; Guilding & Piggins, 2007; Hastings *et al.*, 2003; Mendoza & Challet, 2009; Mendoza, Pevet & Challet, 2008; Schibler, Ripperger & Brown, 2003). En todos estos órganos la expresión rítmica de genes reloj sucede de manera similar que en el NSQ. Estos relojes se sincronizan al ciclo luz-oscuridad de una manera indirecta por la información proveniente del NSQ. Sin embargo, existen otros sincronizadores directos para estos relojes.

El alimento

La ingesta de alimento también tiene un patrón de expresión circadiano, el cual está relacionado con los ciclos de sueño-vigilia y que depende por supuesto del NSQ. Además muchos cambios fisiológicos que suceden con la ingesta de alimento (hormonas, temperatura) muestran ritmos circadianos que acompañan o que están en relación con la ingesta (Challet, Pevet, Vivien-Roels & Malan, 1997; Mendoza, 2007).

Sin embargo, en la naturaleza la disponibilidad de nutrientes es cíclica (como la luz), por lo cual los relojes circadianos tienen que adaptarse para estar en sincronía con dichos ciclos, dejando al alimento, o la disponibilidad de alimento como un potente sincronizador al igual o aún más fuerte que la luz (Mendoza, 2007; Mistlberger, 1994; Schibler *et al.*, 2003; Stephan, 2002). Por otro lado, muchos de los procesos metabólicos que acompañan a la ingesta de alimento pueden a su

vez afectar como sincronizadores a los relojes biológicos (Prosser & Bergeron, 2003; Yannielli, Molyneux, Harrington & Golombek, 2007).

En el laboratorio, animales (comúnmente ratones y ratas) sometidos a horarios restringidos de alimentación, con un acceso al alimento de solo unas horas durante la fase de luz (momento en el que los animales nocturnos duermen), muestran sincronización de la actividad de muchos relojes biológicos a los horarios de alimentación. Esta sincronización está totalmente en antifase con la actividad de los relojes circadianos en animales con libre acceso al alimento durante las 24 h del día (Damiola *et al.*, 2000; Mistlberger, 1994; Schibler *et al.*, 2003).

El hígado es uno de los relojes circadianos que se ajusta inmediatamente a la hora de alimentación. La expresión rítmica de genes reloj así como de genes involucrados en el metabolismo hepático se sincronizan inmediatamente a la hora de la disponibilidad de alimento (Damiola *et al.*, 2000; Schibler *et al.*, 2003).

Mientras que el alimento es un potente sincronizador para los relojes periféricos, para el reloj central en el NSQ parece no ser el sincronizador más eficaz (Damiola *et al.*, 2000; Stokkan, Yamazaki, Tei, Sakaki & Menaker, 2001). Sin embargo, actualmente existe evidencia de que el NSQ puede recibir y responder a diversas señales sincronizadoras del alimento bajo ciertas condiciones experimentales (Figura 2).

Por ejemplo, cuando la sincronización por alimento es con una restricción calórica, es decir, los animales reciben cada día sólo el 60% de la comida que pueden ingerir en 24 h, los efectos en diversos ritmos circadianos se observan por cambios de fase en la actividad locomotriz, la temperatura corporal, del ritmo de melatonina y aún en los ritmos moleculares de la expresión de genes reloj dentro del NSQ, indicando que los efectos observados en los ritmos son la consecuencia de un cambio en la maquinaria molecular del reloj (Challet *et al.*, 1997; Mendoza, Graff, Dardente, Pevet & Challet, 2005; Mendoza, Pevet & Challet, 2007).

Los efectos observados en la actividad molecular del NSQ por la sincronización a una restricción calórica son aún más evidentes en diversas estructuras del cerebro las cuales pudieran albergar osciladores circadianos (Feillet *et al.*, 2008; Wakamatsu *et al.*, 2001). Con todos estos resultados, ahora sabemos que casi todos los relojes circadianos periféricos y dentro del sistema nervioso central, incluyendo al NSQ, pueden ser sincronizados a horarios restringidos de alimento (Figura 2).

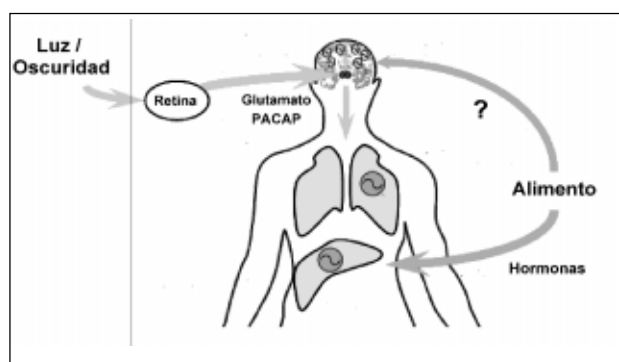


Figura 2. El ciclo luz-oscurecimiento es el principal sincronizador del NSQ. Sin embargo, los horarios de alimentación, que son un potente sincronizador para los osciladores periféricos como el hígado, también lo son para osciladores dentro del sistema nervioso central, incluyendo al NSQ. Los mecanismos involucrados en la sincronización del NSQ por alimento, sin embargo, hasta el momento no son del todo claros.

Mientras que los mecanismos de sincronización a los horarios de alimentación en relojes de la periferia como el hígado, pueden ser relativamente comprendidos por la importancia de éste en diversos procesos metabólicos (Balsalobre *et al.*, 2000; Schibler *et al.*, 2003), los mecanismos involucrados en la sincronización del NSQ por alimento, no son del todo claros (Figura 2).

Los osciladores circadianos en estructuras cerebrales fuera del NSQ, como ciertas regiones hipotalámicas y límbicas (estriado, amígdala,

hipocampo, corteza), podrían modular la sincronización del NSQ al alimento (Amir, Lamont, Robinson & Stewart, 2004; Amir & Stewart, 2009; Lamont, Robinson, Stewart & Amir, 2005; Mendoza & Challet, 2009; Mendoza *et al.*, 2008). Sin embargo, hasta el momento se sabe poco de qué sitios del cerebro albergan osciladores circadianos, y sus relaciones funcionales con el NSQ (Abraham *et al.*, 2005; Amir *et al.*, 2004; Lamont *et al.*, 2005).

En la sincronización por alimento, además de todos los cambios metabólicos inducidos por los nutrientes contenidos en el alimento (carbohidratos, proteínas, grasas), los aspectos reforzantes o motivacionales generados por el placer de comer, pueden tener un papel importante en la sincronización (Amir & Stewart, 2009; Lutter & Nestler, 2009; Saper, Chou & Elmquist, 2002).

Experimentalmente en el laboratorio animales sometidos a la ingesta diaria de un alimento apetitoso, sin ser privados de su dieta regular de laboratorio, muestran sincronización de sus ritmos conductuales y fisiológicos, así como de la expresión rítmica de genes reloj en el NSQ (Mendoza, Ángeles-Castellanos & Escobar, 2005). Esto sugiere que hay una sensibilidad circadiana del NSQ, y probablemente de otro oscilador de cerebro (en el sistema límbico seguramente) a estímulos motivacionales como sincronizadores.

Entre los sustratos anatómicos que modulan la sincronización no luminosa del NSQ se encuentran, la hojuela intergeniculada lateral del tálamo y el núcleo del rafé (Challet & Pevet, 2003). Sin embargo, lesiones de estas estructuras no alteran la sincronización por alimento (Challet, Caldelas, Graff & Pevet, 2003). Por lo que parece que hay otras vías de entrada hacia el reloj del NSQ que pueden mediar la sincronización por alimento. Ciertos núcleos hipotalámicos y estructuras del sistema límbico por su relevancia en la regulación central del balance energético y los procesos motivacionales, respectivamente, son fuertes candidatos para mediar la sincronización del NSQ al alimento (Mendoza & Challet, 2009). Sin embargo, esta hipótesis actualmente sigue en investigación.

Por otro lado, ciertas señales metabólicas desencadenadas durante la ingesta de alimento y que comunican con el NSQ para su sincronización al alimento pueden ser de gran importancia.

Receptores de las hormonas leptina y grelina, dos hormonas clave en la regulación de la ingesta de alimento, han sido reportados en las neuronas del NSQ (Guan, Hess, Yu, Hey & van der Ploeg, 1997; Hakansson, Brown, Ghilardi, Skoda & Meister, 1998; Zigman, Jones, Lee, Saper & Elmquist, 2006), por lo que es posible que estas señales metabólicas actúen directamente en el NSQ. Por ejemplo la administración de grelina directamente en el NSQ de ratones (*in vitro*), produce cambios en la fase de expresión del gen *Per2* (Yannielli *et al.*, 2007). Así mismo la administración de leptina produce avances de fase del ritmo de la actividad eléctrica del NSQ (Prosser & Bergeron, 2003), y modula la respuesta del NSQ a la estimación luminosa (Mendoza *et al.*, no publicado).

El neuropéptido Y (NPY) es un neurotransmisor fuertemente implicado en la inducción del apetito (orexigénico). Este neuropéptido se sintetiza en neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo el cual es un regulador importante de la ingesta de alimento. Durante la restricción de alimento en animales de laboratorio los niveles de NPY aumentan considerablemente, mostrando un máximo de liberación momentos antes de la alimentación (Kalra & Kalra, 2004; Yoshihara, Honma, Katsuno & Honma, 1996). Además de su papel como molécula orexigénica, el NPY también actúa como una vía de entrada al NSQ para la sincronización de carácter no luminoso (Yannielli & Harrington, 2004), por lo que el NPY, aunque no como única señal, parece participar de manera importante en la sincronización del NSQ al alimento.

Otras señales orexigénicas a nivel central, posiblemente involucradas en la sincronización del NSQ al alimento, son las hipocretinas 1 y 2 (u orexinas A y B). Estos neuropéptidos se sintetizan en el hipotálamo lateral y han sido principalmente estudiados por su papel en la regulación del sueño y la ingesta de alimento (Sakurai, 2005).

Receptores orexigénicos se han encontrado en el NSQ y su activación produce cambios a nivel de la actividad eléctrica del reloj (Brown, Coogan, Cutler, Hughes & Piggins, 2008). Además, debido a que ratones mutantes que carecen de la síntesis de orexinas muestran una sincronización al alimento alterada (Akiyama *et al.*, 2004), el papel de estas moléculas como señal de sincronización permanece importante. Sin embargo, por la gran cantidad de señales implicadas en la ingesta de alimento y la regulación metabólica que afectan al NSQ, el papel de todas éstas durante la sincronización al alimento queda por aclararse.

RELOJES DAÑADOS, METABOLISMO ALTERADO: CAUSAS Y CONSECUENCIAS

Por la importancia de los genes reloj en el funcionamiento del sistema circadiano, mucha de la investigación se ha basado en el estudio de animales mutantes a los cuales se les invalida alguno de los genes reloj. De manera interesante las mutaciones que afectan las funciones del sistema circadiano tienen un fuerte impacto en funciones metabólicas.

Por otro lado cuando la mutación es en alguno de los genes que regulan el metabolismo o el balance energético, alteraciones en el sistema circadiano acompañan los desórdenes metabólicos generados por la mutación, lo cual arroja una interesante relación entre el sistema circadiano y la regulación metabólica (Rutter, Reick & McKnight, 2002).

Por ejemplo, animales obesos (por una dieta con altos contenidos de grasa) muestran alteraciones en el periodo endógeno de los ritmos de actividad locomotriz y de temperatura, así como en la expresión de genes reloj en el hipotálamo y en órganos de la periferia como el hígado (Kohsaka *et al.*, 2007; Mendoza *et al.*, 2008).

Además, la sincronización al ciclo luz-oscuridad también es alterada en estos ratones. En un modelo de jet-lag, que refleja los cambios bruscos de horario como los que se sufren cuando se hacen viajes transmeridionales, estos ratones obesos toman más días para sincronizarse al nuevo ciclo

(Mendoza *et al.*, 2008). Por otro lado, la respuesta conductual y molecular a un pulso de luz también se encuentra alterada en animales obesos (Mendoza *et al.*, 2008). Estos trabajos muestran que el estado nutricional afecta directamente la actividad endógena y la sincronización a la luz del NSQ, resaltando de nuevo la gran relación funcional entre el sistema circadiano y el metabolismo (Kohsaka *et al.*, 2007; Mendoza *et al.*, 2008).

Por otro lado mutaciones del gen reloj *Clock*, generan una alteración en la expresión hipotalámica de diversos neuropéptidos implicados en la regulación de la ingesta de alimento (Turek *et al.*, 2005). Estos ratones desarrollan un fenotipo obeso, el cual se ve aún más marcado cuando los animales son alimentados con comida grasa. A nivel hormonal las concertaciones de grelina y leptina también se encuentran alteradas por la mutación del gen *Clock* (Turek *et al.*, 2005).

Cabe mencionar que la mutación del gen *Clock* tiene consecuencias en otro tipo de conductas como aquellas relacionadas con la respuesta a la cocaína, es decir, estos animales son mucho más sensibles a los efectos de esta droga, reflejando un fenotipo similar al que se observa en la adicción a la cocaína (McClung *et al.*, 2005). Si la obesidad observada en estos animales puede deberse a una conducta de ingesta de alimento con un fondo adictivo (adicción a la comida) podríamos suponer que la mutación de este gen lleva a desencadenar un fenotipo adicto en estos animales posiblemente por cambios generados a nivel central en los circuitos de la recompensa (sistema límbico). Estos interesantes estudios generan un objetivo mayor en el estudio del sistema circadiano, que es poder comprender el papel de los genes reloj en diversas partes del cerebro que regulan diferentes funciones y conductas como la ingesta de alimento y ciertas conductas adictivas.

Por otro lado manipulaciones experimentales del sistema circadiano en ratones, como la exposición constante a cambios bruscos del ciclo luz-oscuridad, han sido asociados con una aceleración en el desarrollo de tumores y mortalidad prema-

tura (Davidson *et al.*, 2006; Penev, Kolker, Zee & Turek, 1998). Recientes estudios experimentales con animales (pero también a nivel clínico) han sugerido que alteraciones en el ciclo sueño vigilia, el cual tiene una base circadiana, pueden contribuir a un aumento en el apetito y una alteración metabólica (Spiegel *et al.*, 2004; Taheri, Lin, Austin, Young & Mignot, 2004; Tasali, Leproult, Ehrmann & Van Cauter, 2008).

CONCLUSIONES

Ciertas enfermedades de carácter metabólico, como la obesidad o la diabetes, e incluso ciertos desórdenes psicológicos de la alimentación, pueden ser la consecuencia de una alteración en el sistema circadiano.

El reconocimiento de la dinámica temporal de la fisiología, su control fundamental por ciclos rítmicos en la expresión de genes (reloj) y el papel de hormonas o ciertas señales metabólicas que afectan o sincronizan a los relojes biológicos, arrojan nuevas perspectivas e hipótesis de investigación sobre la relación entre relojes circadianos y el metabolismo.

La optimización de la fisiología humana se encuentra en su mejor momento cuando muestra una coherencia entre sus ciclos diarios endógenos y los ciclos diarios externos a los que el organismo está expuesto (naturales y sociales). Estas variaciones externas pueden agravar al sistema, si el organismo se expone a ellas con cambios bruscos constantes (repetidas exposiciones a ciclos de luz-oscuridad invertidos, desorganización temporal en los patrones alimenticios en calidad y cantidad) o por una alteración genética.

Durante los últimos años, los estudios del sistema circadiano y su relación con los procesos metabólicos y la nutrición han mostrado una estrecha relación entre éstos. El gran crecimiento, en nuestra actual sociedad, de problemas relacionados con la ingesta de alimento y la regulación metabólica como la obesidad o la diabetes, dejan diversas preguntas al aire: ¿qué están haciendo los relojes biológicos en estas situaciones?, ¿en qué

estado se encuentra el sistema circadiano ante una patología metabólica?, ¿qué es, o más bien, cuándo es que se tienen que aplicar ciertos tratamientos para detener el problema?

Es claro y de gran importancia el poder conocer cuál es el funcionamiento de nuestro sistema circadiano y saber que una alteración de éste puede llegar a tener consecuencias graves. Ayudar a que nuestro sistema circadiano trabaje de manera óptima puede evitar estas consecuencias. Ahora sabemos que el alimento es un potente sincronizador, entonces comer a la hora adecuada la cantidad y la calidad de alimento que nuestro organismo requiere, ayudará a evitar malestares durante las horas de trabajo, a prevenir el desarrollo de un desorden metabólico (obesidad, diabetes), a dormir bien, a ajustarse más rápido y preciso a los cambios de horario, y porque no, a evitar una depresión innecesaria.

REFERENCIAS

- Abe, M., Herzog, E. D., Yamazaki, S., Straume, M., Tei, H., Sakaki, Y., *et al.* (2002). Circadian rhythms in isolated brain regions, *The Journal of Neuroscience*, 22, 350-356.
- Abraham, U., Prior, J. L., Granados-Fuentes, D., Piwnica-Worms, D. R. & Herzog, E. D. (2005). Independent circadian oscillations of Period1 in specific brain areas in vivo and in vitro. *The Journal of Neuroscience*, 25(38), 8620-8626.
- Aguilar-Roblero, R., Drucker-Colin, R. & Moore, R. Y. (1992). Behavioral and morphological studies of fetal neural transplants into SCN-lesioned rats. *Chronobiology International*, 9(4), 278-296.
- Akiyama, M., Yuasa, T., Hayasaka, N., Horikawa, K., Sakurai, T. & Shibata, S. (2004). Reduced food anticipatory activity in genetically orexin (hypocretin) neuron-ablated mice. *European Journal of Neuroscience*, 20(11), 3054-3062.
- Albrecht, U., Sun, Z. S., Eichele, G. & Lee, C. C. (1997). A differential response of two putative mammalian circadian regulators, mper1 and mper2, to light. *Cell*, 91(7), 1055-1064.
- Amir, S., Lamont, E. W., Robinson, B. & Stewart, J. (2004). A circadian rhythm in the expression of PERIOD2 protein reveals a novel SCN-controlled oscillator in the oval nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis. *The Journal of Neuroscience*, 24(4), 781-790.
- Amir, S. & Stewart, J. (2009). Motivational Modulation of Rhythms of the Expression of the Clock Protein PER2 in the Limbic Forebrain. *Biological Psychiatry*.
- Aton, S. J., Colwell, C. S., Harmar, A. J., Waschek, J. & Herzog, E. D. (2005). Vasoactive intestinal polypeptide mediates

- circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. *Nature Neuroscience*, 8(4), 476-483.
- Balsalobre, A., Brown, S. A., Marcacci, L., Tronche, F., Kellendonk, C., Reichardt, H. M., *et al.* (2000). Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*, 289(5488), 2344-2347.
- Brown, T. M., Coogan, A. N., Cutler, D. J., Hughes, A. T. & Piggins, H. D. (2008). Electrophysiological actions of orexins on rat suprachiasmatic neurons in vitro. *Neuroscience Letters*, 448(3), 273-278.
- Challet, E. (2007). Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology*, 148(12), 5648-5655.
- Challet, E., Caldelas, I., Graff, C. & Pevet, P. (2003). Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals. *Biological Chemistry*, 384(5), 711-719.
- Challet, E. & Pevet, P. (2003). Interactions between photic and nonphotic stimuli to synchronize the master circadian clock in mammals. *Frontiers in Bioscience*, 8, 246-257.
- Challet, E., Pevet, P., Vivien-Roels, B. & Malan, A. (1997). Phase-advanced daily rhythms of melatonin, body temperature, and locomotor activity in food-restricted rats fed during daytime. *Journal of Biological Rhythms*, 12(1), 65-79.
- Damiola, F., Le Minh, N., Preitner, N., Kornmann, B., Fleury-Olela, F. & Schibler, U. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes and Development*, 14(23), 2950-2961.
- Dardente, H. & Cermakian, N. (2007). Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiology International*, 24, 195-213.
- Davidson, A. J., Sellix, M. T., Daniel, J., Yamazaki, S., Menaker, M. & Block, G. D. (2006). Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Current Biology*, 16(21), R914-916.
- Feillet, C. A., Mendoza, J., Albrecht, U., Pevet, P. & Challet, E. (2008). Forebrain oscillators ticking with different clock hands. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 37(2), 209-221.
- Foster, R. G. & Hankins, M. W. (2007). Circadian vision. *Current Biology*, 17(17), R746-751.
- Granados-Fuentes, D., Prolo, L. M., Abraham, U. & Herzog, E. D. (2004). The suprachiasmatic nucleus entrains, but does not sustain, circadian rhythmicity in the olfactory bulb. *The Journal of Neuroscience*, 24(3), 615-619.
- Guan, X. M., Hess, J. F., Yu, H., Hey, P. J. & van der Ploeg, L. H. (1997). Differential expression of mRNA for leptin receptor isoforms in the rat brain. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 133(1), 1-7.
- Guilting, C. & Piggins, H. D. (2007). Challenging the omnipotence of the suprachiasmatic timekeeper: are circadian oscillators present throughout the mammalian brain? *European Journal of Neuroscience*, 25(11), 3195-3216.
- Hakansson, M. L., Brown, H., Ghilardi, N., Skoda, R. C. & Meister, B. (1998). Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *The Journal of Neuroscience*, 18(1), 559-572.
- Hannibal, J., Moller, M., Ottersen, O. P. & Fahrenkrug, J. (2000). PACAP and glutamate are co-stored in the retinohypothalamic tract. *The Journal of Comparative Neurology*, 418(2), 147-155.
- Hastings, M. H. (1997). Circadian clocks. *Current Biology*, 7, R670-672.
- Hastings, M. H., Reddy, A. B. & Maywood, E. S. (2003). A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 649-661.
- Jin, X., Shearman, L. P., Weaver, D. R., Zylka, M. J., de Vries, G. J. & Reppert, S. M. (1999). A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock. *Cell*, 96(1), 57-68.
- Kalra, S. P. & Kalra, P. S. (2004). NPY and cohorts in regulating appetite, obesity and metabolic syndrome: beneficial effects of gene therapy. *Neuropeptides*, 38(4), 201-211.
- Kalsbeek, A., Palm, I. F., La Fleur, S. E., Scheer, F. A., Perreau-Lenz, S., Ruiters, M., *et al.* (2006). SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *Journal of Biological Rhythms*, 21(6), 458-469.
- Kohsaka, A., Laposky, A. D., Ramsey, K. M., Estrada, C., Joshu, C., Kobayashi, Y., *et al.* (2007). High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metabolism*, 6(5), 414-421.
- Kornhauser, J. M., Nelson, D. E., Mayo, K. E. & Takahashi, J. S. (1990). Photic and circadian regulation of c-fos gene expression in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuron*, 5, 127-134.
- Lamont, E. W., Robinson, B., Stewart, J. & Amir, S. (2005). The central and basolateral nuclei of the amygdala exhibit opposite diurnal rhythms of expression of the clock protein Period2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(11), 4180-4184.
- López-Molina, L., Conquet, F., Dubois-Dauphin, M. & Schibler, U. (1997). The DBP gene is expressed according to a circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus and influences circadian behavior. *The EMBO Journal*, 16(22), 6762-6771.
- Lutter, M. & Nestler, E. J. (2009). Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *Journal of Nutrition*, 139(3), 629-632.
- McClung, C. A., Sidiropoulou, K., Vitaterna, M., Takahashi, J. S., White, F. J., Cooper, D. C., *et al.* (2005). Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(26), 9377-9381.
- Meijer, J. H., Michel, S. & Vansteensel, M. J. (2007). Processing of daily and seasonal light information in the mammalian circadian clock. *General and Comparative Endocrinology*, 152(2-3), 159-164.
- Meijer, J. H. & Schwartz, W. J. (2003). In search of the pathways for light-induced pacemaker resetting in the suprachiasmatic nucleus. *Journal of Biological Rhythms*, 18(3), 235-249.
- Mendoza, J. (2007). Circadian clocks: setting time by food. *Journal of Neuroendocrinology*, 19(2), 127-137.

- Mendoza, J., Ángeles-Castellanos, M. & Escobar, C. (2005). A daily palatable meal without food deprivation entrains the suprachiasmatic nucleus of rats. *European Journal of Neuroscience*, 22(11), 2855-2862.
- Mendoza, J. & Challet, E. (2009). Brain Clocks: From the Suprachiasmatic Nuclei to a Cerebral Network. *Neuroscientist*.
- Mendoza, J., Graff, C., Dardente, H., Pevet, P. & Challet, E. (2005). Feeding cues alter clock gene oscillations and photic responses in the suprachiasmatic nuclei of mice exposed to a light/dark cycle. *The Journal of Neuroscience*, 25(6), 1514-1522.
- Mendoza, J., Pevet, P. & Challet, E. (2007). Circadian and photic regulation of clock and clock-controlled proteins in the suprachiasmatic nuclei of calorie-restricted mice. *European Journal of Neuroscience*, 25, 3691-3701.
- Mendoza, J., Pevet, P. & Challet, E. (2008). High-fat feeding alters the clock synchronization to light. *The Journal of Physiology*, 586, 5901-5910.
- Mistlberger, R. E. (1994). Circadian food-anticipatory activity: formal models and physiological mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 18(2), 171-195.
- Moore, R. Y. & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, 42(1), 201-206.
- Moore, R. Y., Speh, J. C. & Leak, R. K. (2002). Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell and Tissue Research*, 309(1), 89-98.
- Nelson, D. E. & Takahashi, J. S. (1991). Sensitivity and integration in a visual pathway for circadian entrainment in the hamster (*Mesocricetus auratus*). *The Journal of Physiology*, 439, 115-145.
- Penev, P. D., Kolker, D. E., Zee, P. C. & Turek, F. W. (1998). Chronic circadian desynchronization decreases the survival of animals with cardiomyopathic heart disease. *American Journal of Physiology*, 275(6 Pt 2), H2334-2337.
- Preitner, N., Damiola, F., Lopez-Molina, L., Zakany, J., Duboule, D., Albrecht, U., et al. (2002). The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*, 110(2), 251-260.
- Prosser, R. A. & Bergeron, H. E. (2003). Leptin phase-advances the rat suprachiasmatic circadian clock in vitro. *Neuroscience Letters*, 336(3), 139-142.
- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C. & Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 247(4945), 975-978.
- Reppert, S. M. & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), 935-941.
- Roenneberg, T., Daan, S. & Mrosovsky, M. (2003). The art of entrainment. *Journal of Biological Rhythms*, 18(3), 183-194.
- Rutter, J., Reick, M. & McKnight, S. L. (2002). Metabolism and the control of circadian rhythms. *Annual Review of Biochemistry*, 71, 307-331.
- Sakurai, T. (2005). Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 9, 231-241.
- Saper, C. B., Chou, T. C. & Elmquist, J. K. (2002). The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, 36(2), 199-211.
- Schibler, U., Ripperger, J. & Brown, S. A. (2003). Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *Journal of Biological Rhythms*, 18(3), 250-260.
- Schwartz, W. J. (2002). Suprachiasmatic nucleus. *Current Biology*, 12(19), R644.
- Shirakawa, T., Honma, S. & Honma, K. (2001). Multiple oscillators in the suprachiasmatic nucleus. *Chronobiology International*, 18(3), 371-387.
- Silver, R. & Schwartz, W. J. (2005). The suprachiasmatic nucleus is a functionally heterogeneous timekeeping organ. *Methods in Enzymology*, 393, 451-465.
- Spiegel, K., Leproult, R., L'Hermite-Baleriaux, M., Copinschi, G., Penev, P. D. & Van Cauter, E. (2004). Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(11), 5762-5771.
- Stephan, F. K. (2002). The "other" circadian system: food as a Zeitgeber. *Journal of Biological Rhythms*, 17(4), 284-292.
- Stephan, F. K. & Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 69(6), 1583-1586.
- Stokkan, K. A., Yamazaki, S., Tei, H., Sakaki, Y. & Menaker, M. (2001). Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 291(5503), 490-493.
- Taheri, S., Lin, L., Austin, D., Young, T. & Mignot, E. (2004). Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Medicine*, 1(3), e62.
- Tasali, E., Leproult, R., Ehrmann, D. A. & Van Cauter, E. (2008). Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(3), 1044-1049.
- Turek, F. W., Joshu, C., Kohsaka, A., Lin, E., Ivanova, G., McDearmon, E., et al. (2005). Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*, 308(5724), 1043-1045.
- Wakamatsu, H., Yoshinobu, Y., Aida, R., Moriya, T., Akiyama, M. & Shibata, S. (2001). Restricted-feeding-induced anticipatory activity rhythm is associated with a phase-shift of the expression of mPer1 and mPer2 mRNA in the cerebral cortex and hippocampus but not in the suprachiasmatic nucleus of mice. *European Journal of Neuroscience*, 13(6), 1190-1196.
- Yannielli, P. C. & Harrington, M. E. (2004). Let there be "more" light: enhancement of light actions on the circadian system through non-photoc pathways. *Progress in Neurobiology*, 74(1), 59-76.

- Yannielli, P. C., Molyneux, P. C., Harrington, M. E. & Golombek, D. A. (2007). Ghrelin effects on the circadian system of mice. *The Journal of Neuroscience*, 27(11), 2890-2895.
- Yoshihara, T., Honma, S., Katsuno, Y. & Honma, K. (1996). Dissociation of paraventricular NPY release and plasma corticosterone levels in rats under food deprivation. *American Journal of Physiology*, 271(2 Pt 1), E239-245.
- Zigman, J. M., Jones, J. E., Lee, C. E., Saper, C. B. & Elmquist, J. K. (2006). Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain, *The Journal of Comparative Neurology*. 494, 528-548.

Fecha de envío: 27 de marzo de 2009

Fecha de aceptación: 5 de mayo de 2009